

中枢機能に対するスポーツの効果

須藤伝悦¹、秋山佳代²

筑波大学人間総合等教育研究支援室（医学系）

〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

概要

先に確立したメカニズムや分析技術を応用して動物実験を行い、日常の運動が中枢機能を介して高血圧症を改善する事を確認した。更に、ある種の老人性痴呆症やパーキンソン病などの神経変性疾患の予防と治療にも有効である事を示唆した。

1. はじめに

脳内で複雑に分布し、情報伝達系の主役を演じている神経伝達物質を定量的に分析することは、脳研究の中心的なテーマであり、様々な神経疾患の発症機序を解明する上でも極めて重要なことである。著者らは20年に渡り、その分析法と装置の開発を行い、様々な神経伝達物質の分布を細胞レベルで定量的にスキャンし、画像化する Brain Mapping Analyzer を完成した¹⁾。

この装置を用いて実験を重ね、日常の生活を通じて摂取されたカルシウムが、中枢のカルモジュリンを活性化し、タイロシン水酸化酵素（カテコラミン合成の律速酵素）を磷酸化する事によって賦活化し、引き続き線条体や側坐核でドーパミン（神経伝達物質）の合成能を亢進する事を解明した²⁻⁴⁾(図1)。

この基礎的メカニズムを基に、中枢ドーパミン作動系に異常が示唆されている様々な疾病を分析し、新たな発症機序の解明や予防法と治療法を開発するための基礎的データを提供してきた⁵⁻¹⁵⁾。その中で、てんかん症のモデル動物を調べてきたが、発作は体の動きを通して中枢の異常を改善するのに役立っており、てんかん症にとって必然的に要求される現象であるとする結論を導いた^{5,7,15)}。このことは、スポーツ等によって体を動かすことも、中枢機能を正常に維持する上で重要である事を示唆している。日常のスポーツが中枢機能に対して如何なる意義を持つのか、ドーパミンの合成系を通して考察してみる。

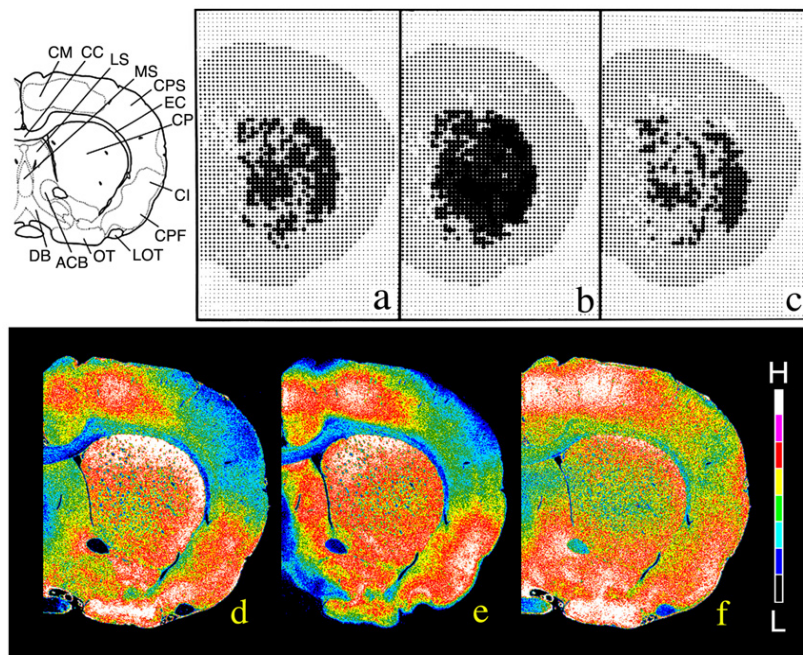


図1. カルシウム/カルモジュリン依存性のドーパミン合成系の調節

マウスの脳室内に生理食塩水 (a)、塩化カルシウム (b) 或いは塩化カルシウムとカルモジュリン拮抗剤の混合液 (c) を投与し、30分後のドーパミンの分布を Brain Mapping Analyzer で分析した。カルシウムによって線条体外側と側坐核のドーパミンの合成が亢進するが、この効果はカルモジュリン拮抗剤によって抑制される。実験に使用した部位には、タイロシン水酸化酵素 (d)、カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II (e) 及びカルモジュリン (f) が、共に高濃度で分布している。これらのデータは、カルシウムがカルモジュリン依存系を介してドーパミンの合成系を調節していることを示している。(a-c: *Brain Res. Bull.* 22: 565-569; d-f: *Brain Res.* 933: 1-11 より引用)

¹ E-mail: dsutoo@md.tsukuba.ac.jp; Tel: 029-853-3113

² E-mail: akiyamak@md.tsukuba.ac.jp; Tel: 029-853-3330

2. てんかん発作に隠された意外な事実

EL マウスは、てんかん症のモデル動物として約 40 年間、日本を中心に研究されてきた。著者らも発作の発症機序を 20 年間に渡り分析し、以下の結論に達した。EL マウスは、カルシウム代謝系に異常があり、骨に保存されているカルシウムが十分に血液に供給されないため、脳への輸送が少なくカルモジュリンの活性が低下している。そのため、カルモジュリン依存性のドーパミンの合成が低下し、レベルの低くなったドーパミンが発作や異常行動を誘発する^[5]。

EL マウスにカルシウムを補給すると、異常行動を抑える事から、カルシウム代謝系を改善する事が中枢の異常を改善すると考えられる。ここに予防法や治療法の開発のカギが隠されていると示唆される。そして、EL マウスの発作自体が、カルシウムの代謝系を改善し、血中カルシウムレベルを高め、脳内ドーパミンレベルを改善し、異常行動を抑える事を確認した^[7,15]。発作は、中枢のドーパミンが減少した時に発症するが、発作自体が異常な現象ではなく、中枢の異常を改善するために、要求される二次的なものと考えられる(図2)。最近では、人間の子供の場合も発作後、異常脳波が消失するとの臨床報告がなされている。

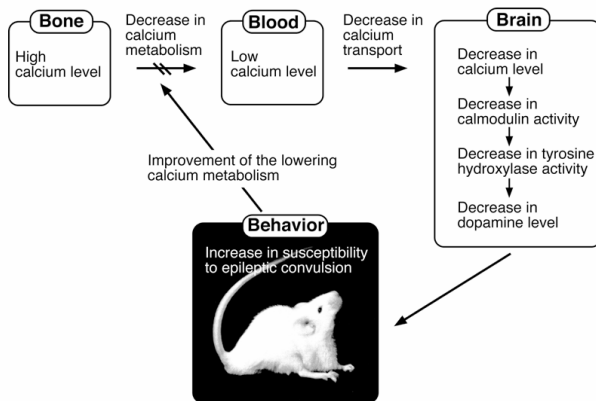


図2. てんかんマウスに見られる痙攣発作

骨に保存されているカルシウムが血液に充分補給されないために、脳ドーパミンの合成が低下し、痙攣発作などの異常行動を誘発する。しかし、この痙攣発作は、カルシウムの代謝を改善し、脳内のカルシウム依存性ドーパミンの合成を亢進し、中枢の異常を改善する。

(*Physiol. Behav.* 52: 865-872; *Neurobiol. Dis.* 13: 1-14 より引用)

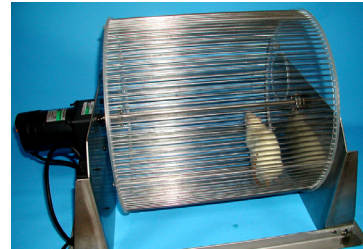
3. 中枢機能に対する運動の効果

てんかん症に見られる痙攣発作は、ドーパミン作動性伝達系の機能を改善するのに役立っている現象であると考えられる。このことは、ドーパミン作動系に異常がみられる疾病の諸症状を改善するために、痙攣発作によって誘導される動きのように、体を動かす事が有用であると推察される。

そこで、カルシウム/カルモジュリン依存性ドーパミンの合成能に対する歩行運動の効果を分析してみた。回転カゴを用いて健常マウスを毎分 20 m の速度で強制的に歩行させると、歩行開始 15 分後に血液中のカルシウムが有意に増加する。これが全身を循環

することによって、脳内でも 60 分後に有意に増加し、引き続き脳内のドーパミンの合成が亢進する(図3)。その結果、ドーパミンに依存する様々な行動や中枢機能に変化がみられる^[16,17]。

ラットでも、同じ結果が再現され、歩行運動は血中カルシウムと脳内ドーパミンレベルを高める事が確認された^[18]。この事は、正常な中枢機能を維持する上で日常の運動が重用である事を示唆している^[19]



強制歩行装置

ラットやマウスに一定の速度で強制的に運動を負荷する装置

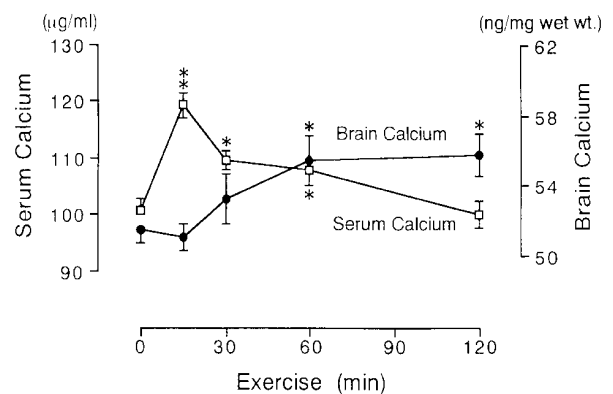


図3. 運動によるカルシウムレベルの変動

強制運動によって健常動物でも、血中のカルシウム濃度が一過性に上昇し、間もなく元のレベルに戻る。増加したカルシウムが全身に供給され、脳内でも有意に増加し、ドーパミンの合成を亢進する。* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$, 非運動群と比較 (Dunnett's *t*-test)

(*Physiol. Behav.* 60: 177-181; *Pharmacol. Biochem. Behav.* 66: 771-778 より引用)

4. 日常の運動が高血圧症を予防する

カルシウムには、血圧調節において二つの対立する作用があるが(別報参照)、その一つが中枢のドーパミン合成系を介した降圧作用である。自然発症高血圧ラット (SHR) の高血圧症は、脳内ドーパミンレベルの減少が発症原因の一つと考えられ^[8]、カルシウムの投与によってドーパミンレベルが改善し、血圧が降下する^[12]。歩行運動はカルシウム依存性のドーパミン合成系を賦活化するので、高血圧症を改善する事が期待されるので確認した。

SHR を毎分 10 m の速度で 1 時間歩行させると、歩行終了後 30 分から 3 時間以上に渡り血圧が有意に降下する(図4)。この運動の効果は、カテコラミンの合成酵素阻害剤、カルシウムキレート剤或いはドーパミン D_2 レセプター阻害剤の何れかの投与によって抑制されるが、ドーパミン D_1 レセプター阻害剤によっては変化が見られない(図5)。この結果より、運動によって増加したカルシウムが中枢カルモジュリン依存系を介してドーパミンの合成を高め、レベルの高くなったドーパミンが D_2 レセプターを介

して血圧調節中枢に作用し、交感神経系を抑制する事によって血圧を降下させると考えられる^[18]。最近こうした研究を基に、各国で日々の運動によって高血圧症を予防・改善する試みが始まっている^[19]。

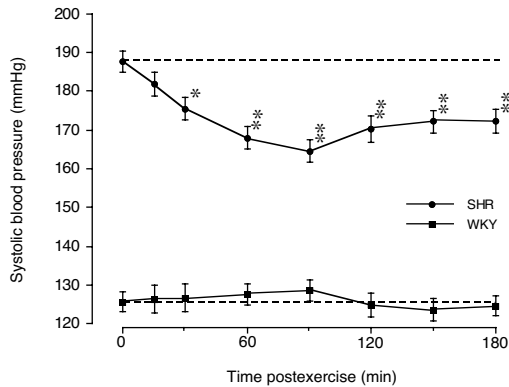


図4. 歩行運動による血圧の変動

SHRの血圧は、1時間の強制的な歩行運動後30分から3時間以上に渡り有意に降下し、その後運動前のレベルに戻る。健常ラットWKY (SHRの母系)は、同じ運動量でも有意な変化は見られない。
* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$, 0時間と比較 (Dunnett's *t*-test)
(Brain Res. 823: 154-160 より引用)

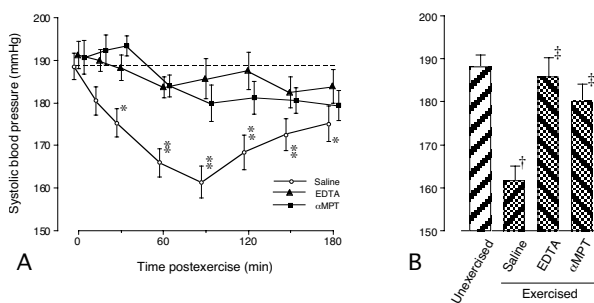


図5. 歩行運動に依存した降圧反応に対する薬物の効果

SHRの歩行運動に依存した降圧反応は、カルシウムキレート剤 (EDTA) やタイロシン水酸化酵素阻害剤 (α MPT) 等によって抑制される事より、中枢カルシウム/カルモジュリン依存性ドーパミンの合成系を介した反応であると示唆される。

A: 運動後の血圧値の変動
* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$, 0時間と比較; # 生理食塩水投与群と比較して有意差ない (Dunnett's *t*-test)
B: 運動後90分の血圧値
† $p < 0.01$, 非運動群と比較; ‡ $p < 0.01$, 生理食塩水投与群と比較 (Newman-Keuls *t*-test)
(Brain Res. 823: 154-160 より引用)

5. 日常の運動が痴呆症等の予防に有効

パーキンソン病は、線条体ドーパミンの異常な減少が発症の原因と考えられている。老人性痴呆症の一つであるDLB型痴呆症 (アルツハイマー型について、2番目に多いタイプ) も、線条体ドーパミンに異常な減少が見られる。上の動物実験から、日常の運動が、こうした神経変性疾患の予防と治療にも有効である事が示唆される。15年位前から、様々な国

際会議や論文を通して、この考えを述べてきた。各国で、こうした患者の症状を和らげるため、運動療法が試され始め、良好な結果が報告されている^[19]。

幾つかの報告を紹介する。棒まがぎ運動、ストレッチ運動、上半身の空手訓練、トレッドミル運動、山歩きなどの種々の運動は、パーキンソン病患者の機能障害、認知機能、日常生活動作、精神状態を改善する。さらに、日常の運動は、疾病の程度とは関係なくパーキンソン病患者の死亡率を低下させる。一方、痴呆症患者に歩行運動や自転車こぎ運動をさせると、認知機能や栄養状態が改善し、転倒や問題行動も減少する。65歳以上の四千人以上の男女についての追跡調査では、運動したグループにおける痴呆症の発症率が、運動しないグループの半分程度に減少していることを報告している。

6. まとめ

日常のスポーツは、血液中のカルシウムレベルを高める。このカルシウムが全身を循環することによって脳内でも増加する。引き続き、カルモジュリン依存性を介して中枢ドーパミンの合成が亢進し、レベルの高くなったドーパミンが様々な機能を調節する。これらの研究から、中枢ドーパミンの減少が発症原因の一つと考えられる高血圧症、パーキンソン病、DLB型痴呆症等の予防と治療に、スポーツが有効である可能性が示唆される (図6)。

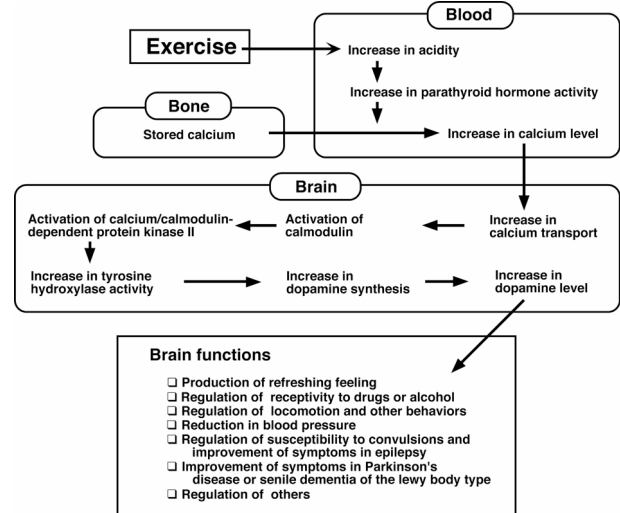


図6. 中枢機能に於けるスポーツの役割

日常のスポーツは、血液中のカルシウムレベルを高め、全身に供給する。引き続き中枢では、カルモジュリン依存性のドーパミンの合成能が亢進し、レベルの高くなったドーパミンが様々な機能を調節する。高血圧症、パーキンソン病、DLB型痴呆症等は、ドーパミンの減少が発症原因の一つであるため、スポーツを通して諸症状を改善することが期待される。

(Neurobiol. Dis. 13: 1-14 より引用)

参考文献

- [1] D. Sutoo, K. Akiyama, K. Yabe, Quantitative mapping analyzer for determining the distribution of neurochemicals in the human brain, *J. Neurosci. Methods* 85 (1998) 161-173.
- [2] D. Sutoo, K. Akiyama, K. Imura, Effect of calmodulin antagonists on calcium and ethanol-induced sleeping time in mice, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 23 (1985) 627-631.
- [3] D. Sutoo, K. Akiyama, M. Geffard, Central dopamine-synthesis regulation by the calcium-calmodulin-dependent system, *Brain Res. Bull.* 22 (1989) 565-569.
- [4] D. Sutoo, K. Akiyama, K. Yabe, Comparison analysis of distributions of tyrosine hydroxylase, calmodulin and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in a triple stained slice of rat brain, *Brain Res.* 933 (2002) 1-11.
- [5] D. Sutoo, K. Akiyama, H. Takita, The relationship between metal ion levels and biogenic amine levels in epileptic mice, *Brain Res.* 418 (1987) 205-213.
- [6] D. Sutoo, K. Akiyama, H. Takita, Behavioral changes in cold-stressed mice related to a central calcium-dependent-catecholamine synthesizing system, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 40 (1991) 423-428.
- [7] D. Sutoo, K. Akiyama, H. Takita, The effect of convulsions on the rectification of central nervous system disorders in epileptic mice, *Physiol. Behav.* 52 (1992) 865-872.
- [8] D. Sutoo, K. Akiyama, T. Matsukura, R. K. Nakamoto, Decrease of central dopamine level in the adult spontaneously hypertensive rats related to the calcium metabolism disorder, *Brain Res. Bull.* 30 (1993) 107-113.
- [9] D. Sutoo, Disturbances of brain function by exogenous cadmium, In: R. L. Isaacson and K. F. Jensen (Eds.), *The Vulnerable Brain and Environmental Risks*, Vol. 3: Toxins in Air and Water, Plenum, New York, 1994, pp. 281-300.
- [10] D. Sutoo, K. Akiyama, Regulation of blood pressure with calcium-dependent dopamine synthesizing system in the brain and its related phenomena, *Brain Res. Rev.* 25 (1997) 1-26.
- [11] D. Sutoo, K. Akiyama, A. Matsui, Gastric ulcer formation in cold-stressed mice related to a central calcium-dependent-dopamine synthesizing system, *Neurosci. Lett.* 249 (1998) 9-12.
- [12] D. Sutoo, K. Akiyama, Effect of dopamine receptor antagonists on the calcium-dependent central function that reduces blood pressure in spontaneously hypertensive rats, *Neurosci. Lett.* 269 (1999) 133-136.
- [13] D. Sutoo, K. Akiyama, Effect of cadmium or magnesium on calcium-dependent central function that reduces blood pressure, *Arch. Toxicol.* 74 (2000) 1-4.
- [14] D. Sutoo, K. Akiyama, Neurochemical changes in mice following physical or psychological stress exposures, *Behav. Brain Res.* 134 (2002) 347-354.
- [15] D. Sutoo, K. Akiyama, The significance of increase in striatal D₂ receptors in epileptic EL mice, *Brain Res.* 980 (2003) 24-30.
- [16] D. Sutoo, K. Akiyama, The mechanism by which exercise modifies brain function, *Physiol. Behav.* 60 (1996) 177-181.
- [17] M. Hanawa, T. Asano, K. Akiyama, K. Yabe, K. Tsunoda, T. Tadano, D. Sutoo, Effect of Zena F-III, a liquid nutritive and tonic drug, on the neurochemical changes elicited by physical fatigue in mice, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 66 (2000) 771-778.
- [18] K. Akiyama, D. Sutoo, Rectifying effect of exercise on hypertension in spontaneously hypertensive rats via a calcium-dependent dopamine synthesizing system in the brain, *Brain Res.* 823 (1999) 154-160.
- [19] D. Sutoo, K. Akiyama, Regulation of brain function by exercise, *Neurobiol. Dis.* 13 (2003) 1-14.